

# Best Available Copy

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-194218

(43)公開日 平成5年(1993)8月3日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/415	A B U	7252-4C		
9/20	B	7329-4C		
47/46	J	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数17(全 18 頁)

(21)出願番号	特願平4-303988	(71)出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日	平成4年(1992)11月13日	(72)発明者	槇野 正 大阪府茨木市三島丘2丁目12番39-1号
(31)優先権主張番号	特願平3-304924	(72)発明者	水上 喜雄 大阪府大阪市港区磯路2丁目12番1-917号
(32)優先日	平3(1991)11月20日	(72)発明者	菊田 潤一 大阪府吹田市山田西1丁目23番A11-202号
(33)優先権主張国	日本(JP)	(74)代理人	弁理士 岩田 弘 (外5名)

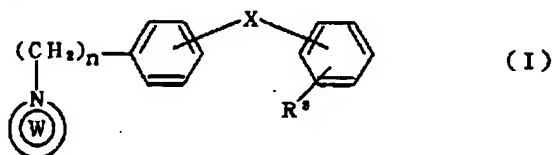
(54)【発明の名称】 経口用医薬組成物およびその製造法

(57)【要約】

【目的】有効成分の分解等が抑えられ、経日安定性に優れた経口用医薬組成物およびその製造法を提供する。

【構成】(1)抗AII作用を有する式(I)

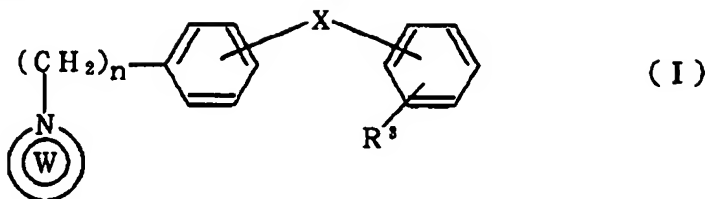
【化1】



(式中、環Wは置換されていてもよい含窒素複素環残基を示し、R<sup>3</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変われる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示す)で表される化合物および低融点油脂状物質を配合してなる経口用医薬組成物および(2)式(I)で表される化合物に低融点油脂状物質を配合した後成型することを特徴とする上記(1)記載の組成物の製造法である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】抗AII作用を有する式(I)



(式中、環Wは置換されていてもよい含窒素複素環残基を示し、 $R^3$ は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じ得る基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示す)で表される化合物および低融点油脂状物質を配合してなる経口用医薬組成物。

【請求項2】式(I)で表される化合物が結晶性であって、その融点が100～200℃である請求項1記載の※

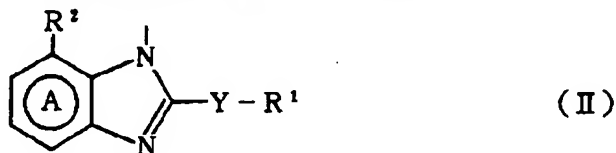
※組成物。

10 【請求項3】式(I)で表される化合物における環Wがベンズイミダゾール環である請求項1記載の組成物。

【請求項4】式(I)で表される化合物がベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその誘導体である請求項3記載の組成物。

【請求項5】式(I)で表される化合物における環Wが式(II)

【化2】



(式中、環Aは $R^2$ で表わされる基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $R^1$ は水素または置換されていてもよい炭化水素残基を示し、 $R^2$ はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、Yは結合手、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ (式中、mは0、1または2を示す)または $-N(R^4)-$ (式中、 $R^4$ は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す)を示す)で表されるベンズイミダゾール環である請求項3記載の組成物。

【請求項6】式(II)で表されるベンズイミダゾール環における $R^2$ が式 $-CO-D$ (式中、Dは水酸基またはアルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級(C2-6)アルカノイルオキシ、1-低級(C1-6)アルコキシカルボニルオキシあるいは低級(C1-4)アルコキシで置換されていてもよい低級(C1-4)アルコキシを示す)で表わされる基である請求項5記載の組成物。

【請求項7】式(I)で表される化合物における $R^3$ が単環状の置換されていてもよい複素環残基である請求項1記載の組成物。

【請求項8】式(I)で表される化合物における $R^3$ がテトラゾリルである請求項7記載の組成物。

【請求項9】式(I)で表される化合物が(±)-1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートである請求項1

記載の組成物。

【請求項10】式(I)で表される化合物が2-ブチル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項1記載の組成物。

【請求項11】低融点油脂状物質の融点が20～90℃である請求項1記載の組成物。

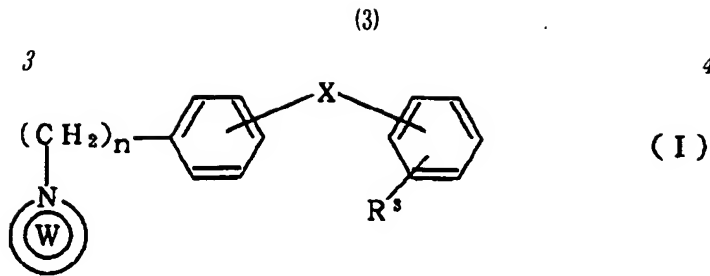
30 【請求項12】低融点油脂状物質が炭化水素、高級脂肪酸、高級アルコール、多価アルコールの脂肪酸エステル、多価アルコールの高級アルコールエーテルまたはアルキレンオキシドの重合体もしくは共重合体から選択された1種または2種以上である請求項1記載の組成物。

【請求項13】低融点油脂状物質がアルキレンオキシドの重合体である請求項12記載の組成物。

【請求項14】低融点油脂状物質を10重量%以下含有する請求項1記載の組成物。

40 【請求項15】式(I)で表される化合物が(±)-1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートであり、低融点油脂状物質がアルキレンオキシドの重合体である請求項1記載の組成物。

【請求項16】抗AII作用を有する式(I)【化3】



(式中、環Wは置換されていてもよい含窒素複素環残基を示し、R<sup>3</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じ得る基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示す)で表される化合物に低融点油脂状物質を配合した後成型することを特徴とする経口用医薬組成物の製造法。

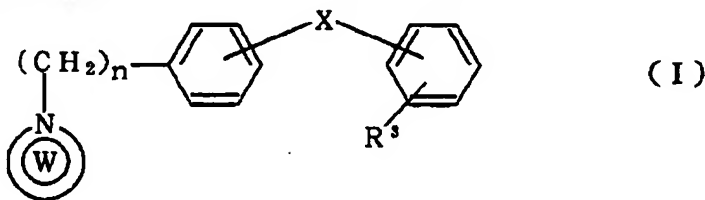
\*【請求項17】成型が加圧成型である請求項16記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

10 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は高血圧症、うっ血性心不全等に有用な、抗AII作用を有する式(I)

【化4】



(式中、環Wは置換されていてもよい含窒素複素環残基を示し、R<sup>3</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じ得る基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示す)で表される化合物に低融点油脂状物質を配合してなる経口用医薬組成物およびその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】高血圧症の治療においてアンジオテンシンI変換酵素(ACE)阻害薬に続く高血圧症治療薬として、アンジオテンシンII(AII)受容体拮抗薬(AIIA)が注目を集めている。式(I)で表されるような化合物、例えば、強力な抗AII作用を有するベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその誘導体(EP公開第0425921号公報およびEP公開0459136号公報)は、ACE阻害薬に比較して、次のような利点を示すと考えられる。1)ACE以外の系でのAII生成系が存在することが知られているが、ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその誘導体はこのACE非依存性のAIIの作用も抑制するので、ACE阻害薬よりも強力かつ高い有効率の降圧作用を示す可能性がある。2)ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその誘導体には、ACE阻害薬に認められるブラジキニンの作用増強効果がないので、咳の副作用を引き起こす可能性は少ない。

【0003】

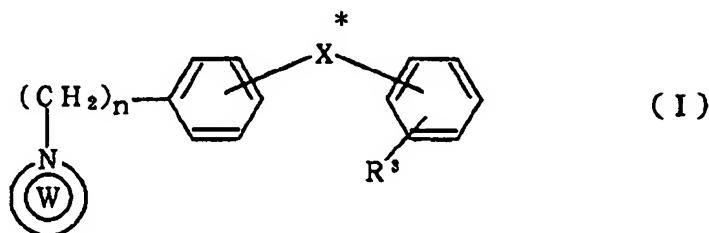
【発明が解決しようとする課題】しかしながら、このように高血圧症の治療薬として有用である抗AII作用を有する式(I)で表される化合物、例えばベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその誘導体は、単独で固体状態では、温度、湿度、光に対して安定であるが、他成

20 分を配合した製剤処方で錠剤化した場合、製造過程における造粒あるいは加圧成型の際に加えられる圧力、摩擦、熱等により結晶の歪みが生じることがあり、経日的な含量低下が加速されることが見出されている。抗AII作用を有する式(I)で表される化合物(以下、有効成分と称することもある)は、上記のように高血圧症の治療薬として研究・開発が進められている一方、錠剤化する際の安定性面での問題点は、未だ充分解決されていないのが実状である。とりわけ、ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその誘導体が錠剤等の固型製剤に製造された場合に伴う、有効成分の経日的分解を充分抑制し、製剤中の有効成分の安定性を改良した実用に耐え得る技術は、未だ得られていないのが現状である。かくして本発明の目的は、抗AII作用を有する式(I)で表される化合物の安定化された製剤を提供することである。更には、このような安定化として、従来行なわれていたような薬物の増仕込みや極端な低水分化等といったとかく製剤のコストアップにつながっていた方法にはよらず、コスト面でも充分実用性のある安定化を施すことである。延いては、このような製剤の安定化により、製品の品質保証期間をより長くし、製品価値を高めることも本発明の目的である。

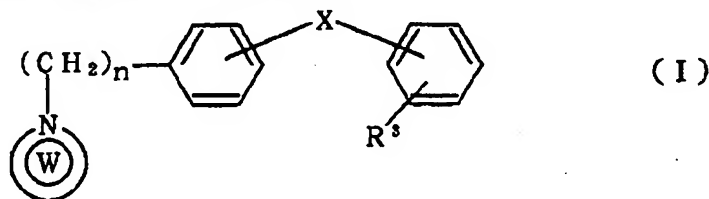
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記したような事情に鑑み、抗AII作用を有する式(I)で表される化合物含有製剤の安定化を図るべく汎用的な安定化手段を種々試みたが、いずれの製剤にも充分実用性のある安定化効果は見い出されなかった。本発明者らは、さらに種々検討を加えたところ、意外にも、抗AII作用を有する式(I)で表される化合物含有製剤に低融点油脂状物質を配合すると、顕著に有効成分の分解が抑えら

れ、安定な製剤が得られることを見出し、さらに検討を重ねて、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は



(式中、環Wは置換されていてもよい含窒素複素環残基を示し、 $\text{R}^3$ は陰イオンを形成しうる基またはそれに変われる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示す)で表される※



(式中、環Wは置換されていてもよい含窒素複素環残基を示し、 $\text{R}^3$ は陰イオンを形成しうる基またはそれに変われる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示す)で表される化合物に低融点油脂状物質を配合した後成型することとを特徴とする経口用医薬組成物の製造法に関する。

【0005】前記一般式(I)において、 $\text{R}^3$ としての陰イオンを形成しうる基(プロトン化しうる水素原子を有する基)またはそれに変われる基としては、N、S、Oのうちの1個または2個以上を含む5~7員(好ましくは5~6員)の単環状の置換されていてもよい複素環残基または生体内でそれに変われる基が挙げられる。例えば、カルボキシル、テトラゾリル、トリフルオロメタンスルホン酸アミド( $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ )、リン酸、スルホン酸、シアノ、低級( $\text{C}_{1-4}$ )アルコキシカルボニルなどが挙げられ、これらの基が置換されていてもよい低級アルキル基またはアシル基などで保護されていてもよく、生物学的すなわち生理的条件下(例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で、または化学的に陰イオンを形成しうる基またはそれに変われる基であればいずれでもよい。さらに $\text{R}^3$ としては、オキサジアゾール環またはチアジアゾール環のようなプロトンドナーとしての $-\text{NH}$ や $-\text{OH}$ 基とプロトンアクセプターとしてのカルボニル基、チオカルボニル基またはスルフィニル基などを同時に有する基でもよい。 $\text{R}^3$ としては、置換されていてもよい低級( $\text{C}_{1-4}$ )アルキル(例、メチル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど)もしくはアシル基

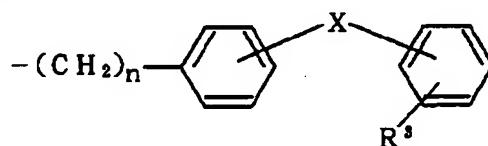
\* (1) 抗AII作用を有する式(I)  
【化5】

※化合物および低融点油脂状物質を配合してなる経口用医薬組成物、および

(2) 抗AII作用を有する式(I)  
【化6】

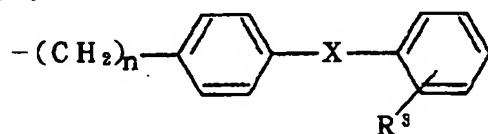
(例、低級( $\text{C}_{2-5}$ )アルカノイル、ベンゾイルなど)で保護されていてもよいテトラゾリルあるいはカルボキシル基(好ましくは、テトラゾリル基)が好ましい。 $\text{R}^3$ の置換位置としては、オルト、メタ、パラのいずれの位置でもよいが、なかでもオルト位が好ましい。Xは隣接するフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していること(好ましくは直接結合)を示し、原子鎖2以下のスペーサーとしては、直鎖部分を構成する原子数が1または2である2価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有していてもよい。具体的には低級( $\text{C}_{1-4}$ )アルキレン、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}-\text{H}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ などが挙げられる。nは1または2の整数(好ましくは1)を示す。上記した $\text{R}^3$ 、Xおよびnで示される式

【化7】



としては

【化8】

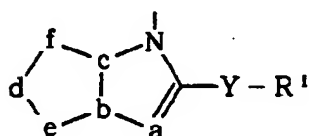


で表されるものが好ましい。

【0006】環Wで表される含窒素複素環残基の代表的なものを、以下に具体的に示す。なお、以下の式中、R

$I$ は水素または置換されていてもよい炭化水素残基を示し、 $Y$ は結合手、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ （式中、 $m$ は0, 1または2を示す）または $-N(R^4)-$ （式中、 $R^4$ は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す）を示す。なかでも、 $R^1$ は水酸基、アミノ基、ハロゲンまたは低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ基で置換されていてもよい低級（ $C_{1-5}$ ）アルキル（好ましくは、低級（ $C_{2-3}$ ）アルキル）が好ましく、 $Y$ は結合手、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^4)-$ （式中、 $R^4$ は水素または低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルを示す）が好ましい。例え

ば、式 (III)



(III)

（式中、複素環残基を構成する  $a$  および  $e$  は互いに独立に1個または2個からなる置換されていてもよい炭素またはヘテロ原子を示し、 $d$  および  $f$  は互いに独立に1個からなる置換されていてもよい炭素またはヘテロ原子を示し、 $b$  および  $c$  は互いに独立に1個の置換されていてもよい炭素または窒素原子を示す）で表される残基として、

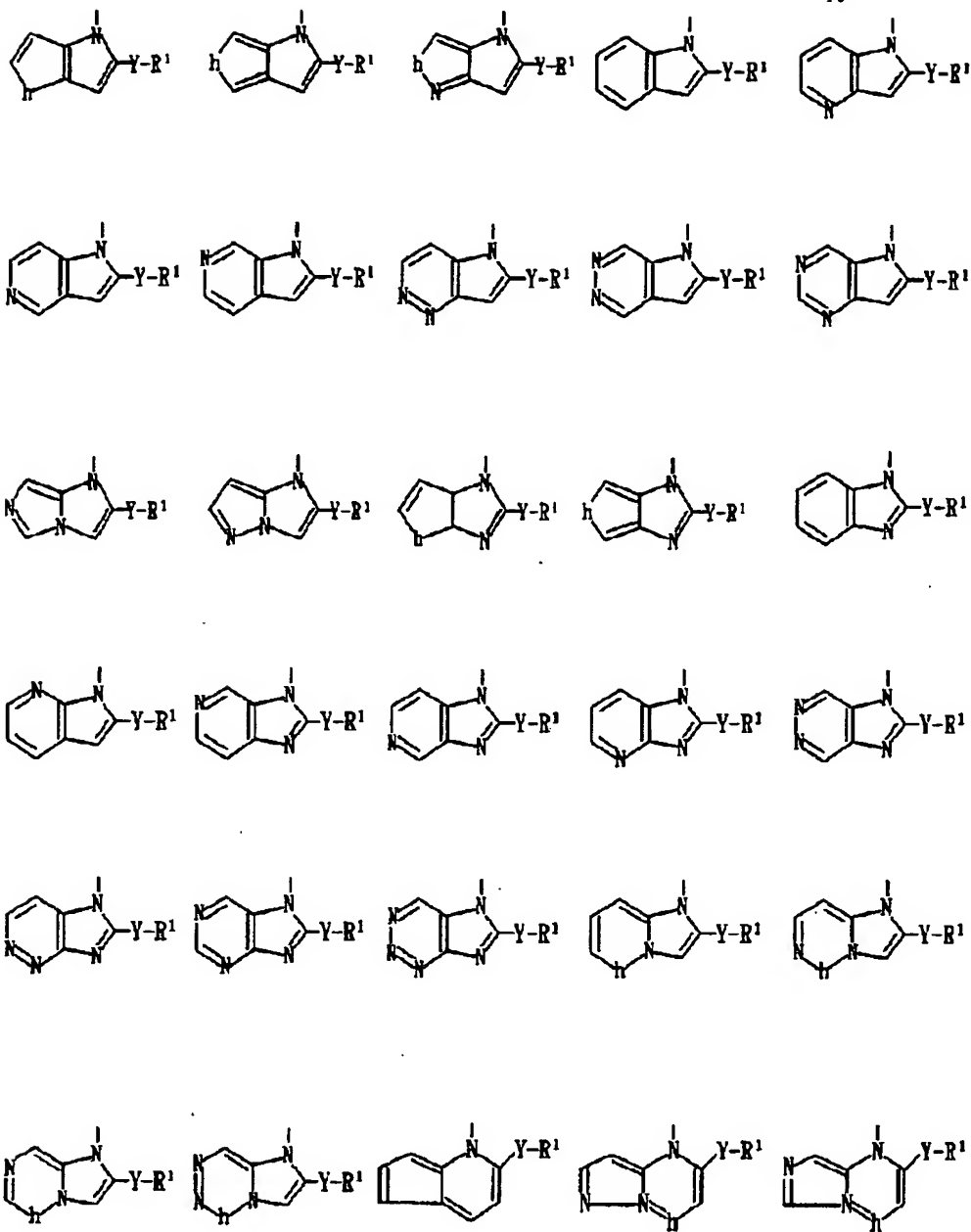
【0007】

【化10】

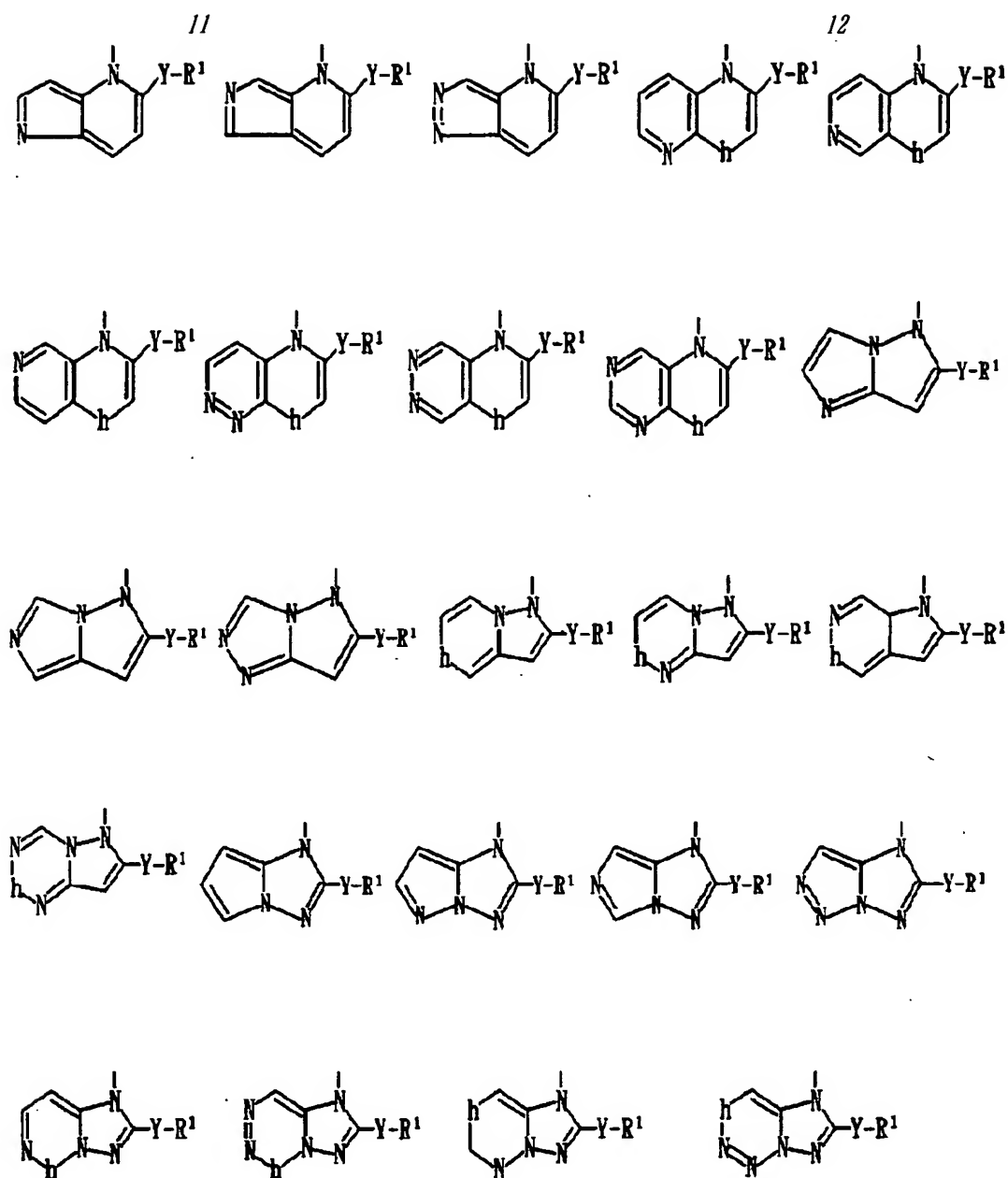
(6)

9

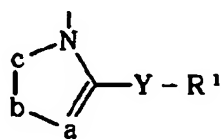
10



[化 1 1]



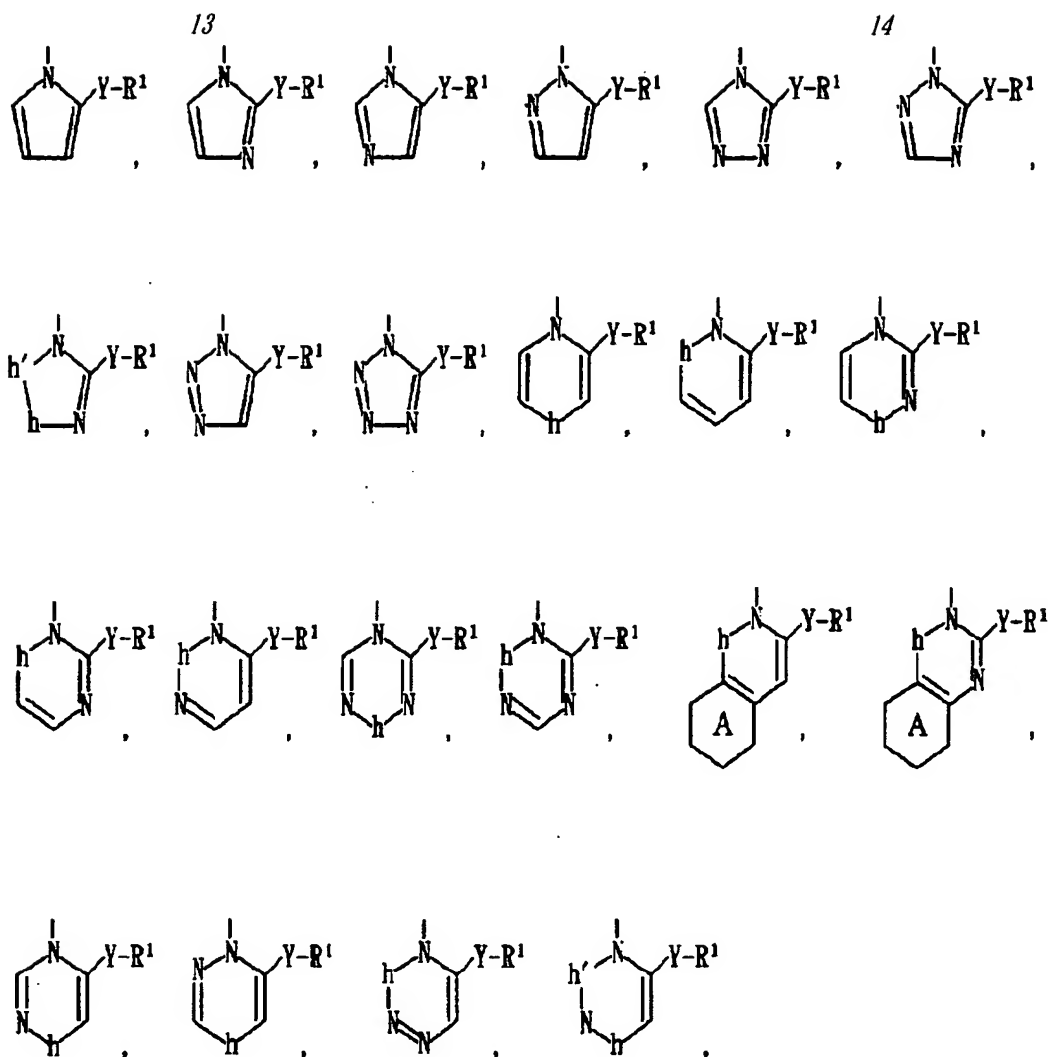
(式中、hは $-\text{CH}_2-$ 、 $>=\text{O}$ 、 $>=\text{S}$ 、 $>\text{S}-(\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ または $-\text{O}-$ を示し、mは0、1または2を示し、 $\text{R}^4$ は水素または置換されていてもよいアルキル基(好ましくは水素または低級( $\text{C}_{1-4}$ )アルキル)を示す)が挙げられる。さらに例えば、式(IV)



(IV)

(式中、複素環残基を構成するaおよびbは互いに独立に1個または2個からなる置換されていてもよい炭素またはヘテロ原子を示し、cは1個の置換されていてもよい炭素またはヘテロ原子を示す)で表される残基として、

【化13】



(式中、Aは置換されていてもよく、ヘテロ原子が含まれていてもよい芳香族炭化水素残基または複素環残基(好ましくはフェニルなどの芳香族炭化水素残基)を示し、h および h' はそれぞれ  $-\text{CH}_2-$ 、 $>=\text{O}$ 、 $>=\text{S}$ 、 $>\text{S}-(\text{O})_m$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-$  および  $-\text{O}-$  を示し、m および  $\text{R}^4$  は前記と同意義) などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。上記の式(III)で示される複素環残基は、 $\text{Y}-\text{R}^1$  で示される基以外に  $\text{R}^2$  で示される基(例えば、陰イオンを形成しうる基またはそれに变じ得る基など)で置換されていてもよい。 $\text{R}^2$  の置換位置としては、式(III)において f 原子の位置が好ましい。 $\text{R}^2$  としての陰イオンを形成しうる基またはそれに变じ得る基としては、例えばエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル、テトラゾリル、トリフルオロメタンスルホン酸アミド( $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$ )、リン酸、スルホン酸などが挙げられ、これらの基が置換されていてもよい低級アルキル基またはアシル基などで保護されていてもよく、生物学的すなわち生理条件下(例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で、または化学的に陰イオンを形成しうる基またはそれに变じ得る基であればいずれでもよい。

【0008】  $\text{R}^2$  としてのエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシルとしては、例えば式  $-\text{CO}-\text{D}$  (式中、Dは水酸基、置換されていてもよいアミノ(例えば、アミノ、N-低級( $\text{C}_{1-4}$ )アルキルアミノ、N,N-ジ低級( $\text{C}_{1-4}$ )アルキルアミノなど)または置換されていてもよいアルコキシ(例、アルキル部分が水酸基、置換されていてもよいアミノ(例、アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ピペリジノ、モルホリノなど)、ハロゲン、低級( $\text{C}_{1-6}$ )アルコキシ、低級( $\text{C}_{1-6}$ )アルキルチオあるいは置換されていてもよいジオキソレニル(例、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルなど)で置換されていてもよい低級( $\text{C}_{1-6}$ )アルコキシ基、または式  $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^6)-\text{O}-\text{COR}^5$  (式中、 $\text{R}^6$ は水素、炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または炭素数3-8のシクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)を示し、 $\text{R}^5$ は炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチ



ル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、炭素数3-8のシクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)、炭素数3-8のシクロアルキル

(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいフェニルなどのアリール基で置換された炭素数1-3の低級アルキル基

(例、ベンジル、*p*-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど)、炭素数3-8のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいフェニルなどのアリール基で置換されていてもよい炭素数2-3の低級アルケニル基(例、シンナミル等のビニル、プロベニル、アリル、イソプロベニルなどのアルケニル部を持つものなど)、置換されていてもよいフェニルなどのアリール基(例、フェニル、*p*-トリル、ナフチルなど)、炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど)、炭素数2-8の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基(例、アリロキシ、イソブテニロキシなど)、炭素数3-8のシクロアルキルオキシ基(例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいフェニルなどのアリール基で置換された炭素数1-3の低級アルコキシ基(例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメチロキシ、シクロヘキシルメチロキシなどのメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど)、炭素数3-8のシクロアルキル

(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいフェニルなどのアリール基で置換された炭素数2-3の低級アルケニロキシ基(例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロベニロキシ、アリロキシ、イソプロベニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど)、置換されていてもよいフェノキシなどのアリールオキシ基(例、フェノキシ、*p*-ニトロフェノキシ、ナフトキシなど)を示す]で表される基など)を示す]で表される基などが挙げられる。また、 $R^2$ としての置換基は、陰イオンを形成しうる基またはそれに変わる基(例、アルキル(例、低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルなど)もしくはアシル(例、低級

(C<sub>2-5</sub>)アルカノイル、置換されていてもよいベンゾイルなど)で保護されていてもよいテトラゾリル、トリフルオロメタンスルホン酸アミド、リン酸あるいはスルホン酸など)であってもよい。置換基 $R^2$ の例として

は、-COOH及びその塩、-COOMe、-COOE<sub>t</sub>、-COOtBu、-COOPr、ピバロイロキシメトキシカルボニル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニロキシ)エトキシカルボニル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イルメトキシカルボニル、アセトキシメチルオキシカルボニル、プロピオニロキシメトキシカルボニル、*n*-ブチロキシメトキシカルボニル、イソブチロキシメトキシカルボニル、1-(エトキシカルボニロキシ)エトキシカルボニル、1-(アセチロキシ)エトキシカルボニル、1-(イソブチロキシ)エトキシカルボニル、シクロヘキシルカルボニロキシメトキシカルボニル、ベンゾイロキシメトキシカルボニル、シンナミロキシカルボニル、シクロペンチルカルボニロキシメトキシカルボニルなどが挙げられる。そのような基としては、生物学的すなわち生理条件下

(例えば、生体内酵素による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で、または化学的に陰イオン(例、COO<sup>-</sup>、その誘導体など)を形成しうる基またはそれに変わる基であればいずれであってもよい。 $R^2$ はカルボキシル基、またはそのプロドラッグ体であってもよい。 $R^2$ は生体内などで生物学的または化学的に陰イオンに変換せしめられるものであってもよい。

【0009】上記 $R^2$ としては、式-CO-D[式中、Dは水酸基またはアルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級(C<sub>2-6</sub>)アルカノイルオキシ(例、アセチルオキシ、ピバロイルオキシなど)、1-低級

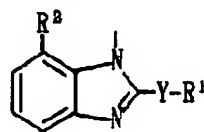
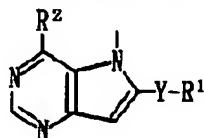
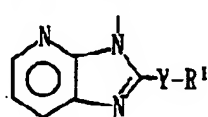
(C<sub>1-6</sub>)アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)あるいは低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシで置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシを示す]で表される基が好ましい。

また、式(III)で示される複素環残基は、Y- $R^1$ および $R^2$ で表される基以外にさらに置換基を有していてもよく、例えば、ハロゲン(例、F、Cl、Brなど)、シアノ、ニトロ、低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル、低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルアミノ(例、メチルアミノなど)、N、N-ジ低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルアミノ(例、ジメチルアミノなど)、N-アリールアミノ

(例、フェニルアミノなど)、脂環式アミノ(例、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ、N-フェニルピペラジノなど)など)、式-CO-D'[式中、D'は水酸基またはアルキル部分が水酸基、低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ、低級(C<sub>2-6</sub>)アルカノイルオキシ(例、アセチルオキシ、ピバロイルオキシなど)あるいは1-低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)で置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシを示す]で表される基、または低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルもしくはアシル

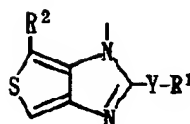
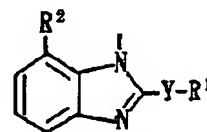
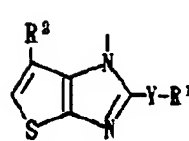
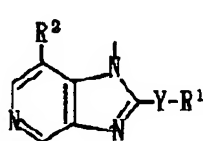
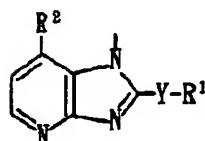
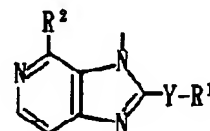
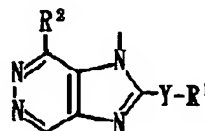
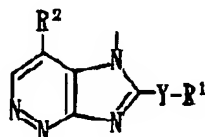
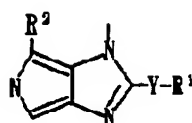
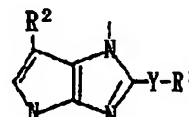
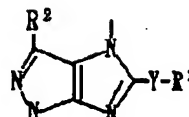
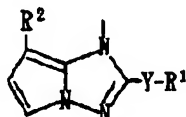
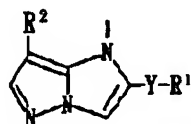
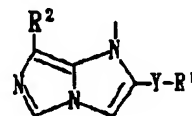
17

(例、低級 ( $C_{2-5}$ ) アルカノイル、置換されていてもよいベンゾイルなど) で保護されていてもよいテトラゾリル、トリフルオロメタンスルホン酸アミド、リン酸あるいはスルホン酸などが挙げられ、好ましくは、低級 \*



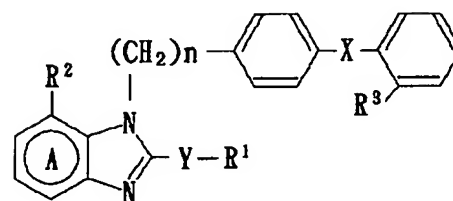
18

\* ( $C_{1-4}$ ) アルキル、ハロゲンなどである。これらの置換基が環状の任意の位置に 1~2 個同時に置換されていてもよい。式 (III) で表される縮合複素環としては、【化 1 4】



(式中、 $Y-R^1$  および  $R^2$  は前記と同意義) などが好ましく、ベンスイミダゾール、チエイミダゾールまたはイミダゾピリジン (とりわけベンスイミダゾール、チエイミダゾール) 骨格の化合物が好ましい。

【0010】 上記 (I) 式で表される化合物の中でも、【化 1 5】



【式中、環 A は  $R^2$  で表わされる基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $R^1$  は水素または置換されていてもよい炭化水素残基を示し、 $R^3$  は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、

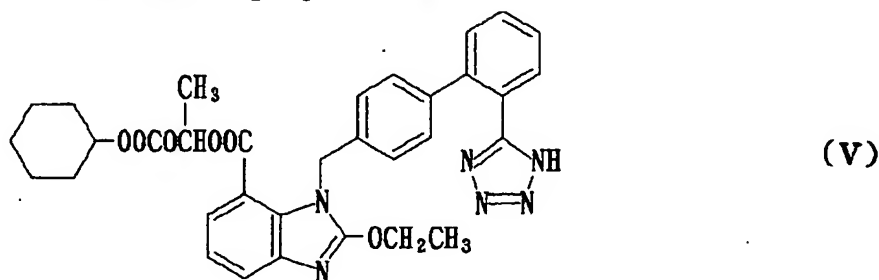
X はフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖 2 以

下のスペーサーを介して結合していることを示し、 $R^2$ はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、 $Y$ は結合手、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ （式中、 $m$ は0、1または2を示す）または $-N(R^4)-$ （式中、 $R^4$ は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す）を示し、 $n$ は1または2の整数を示す]で表わされる化合物またはその塩など、より具体的にはEP公開第0425921号公報またはEP公開0459136号公報に記載されたベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその誘導体の中で、結晶化した物質であればいずれでもよいが、なかでも上記一般式(I)中、 $R^1$ は水酸基、アミノ基、ハロゲンまたは低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ基で置換されていてもよい低級( $C_{1-5}$ )アルキル（好ましくは、低級( $C_{2-3}$ )アルキル)を示し、 $R^2$ は式 $-COO-D$  [式中、 $D$ は水酸基またはアルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級( $C_{2-6}$ )アルカノイルオキシ（例、アセチルオキシ、ピバロイルオキシなど）、1-低級( $C_{1-6}$ )アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど）あるいは低級( $C_{1-4}$ )アルコキシで置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルコキシを示す]で表わされる基を示し、環Aは $R^2$ で表わされる基以外にさらにハロゲン（例、F、Cl、Brなど）、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ、ニトロ、式 $-COO-D'$  [式中、 $D'$ は水酸基またはアルキル部分が水酸基、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ、低級( $C_{2-6}$ )アルカノイルオキシ（例、アセチルオキシ、ピバロイルオキシなど）あるいは1-低級( $C_{1-6}$ )アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど）で置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルコキ

\*キシを示す]で表わされる基、または低級( $C_{1-4}$ )アルキルで置換されていてもよいアミノなどの置換基（好ましくは、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、ハロゲンなどの置換基）を有していてもよいベンゼン環（さらに好ましくは式 $R^2$ で表わされる基以外に置換基を有していないベンゼン環）を示し、 $Y$ は結合手、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^4)-$  [式中、 $R^4$ は水素または低級( $C_{1-4}$ )アルキルを示す]を示し、 $R^3$ は置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル（例、メチル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、*p*-メトキシベンジル、*p*-ニトロベンジルなど）あるいはアシル基（例、低級( $C_{2-5}$ )アルカノイル、ベンゾイルなど）で保護されていてもよいテトラゾリルまたはカルボキシル基（好ましくは、テトラゾリル基）を示し、 $n$ は1を示し、 $X$ は結合手を示す化合物(I')が好ましい。

【0011】とりわけ上記一般式(I)中、 $R^1$ はエチルを示し、 $R^2$ は1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エトキシカルボニルを示し、環Aは式 $R^2$ で表わされる基以外にさらに置換基を有していないベンゼン環を示し、 $Y$ は $-O-$ を示し、 $R^3$ はテトラゾリルを示し、 $n$ は1を示し、 $X$ は結合手を示す化合物、すなわち(±)-1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル 2-エトキシ-1-[[2'-（1H-テトラゾール-5-イル）ピフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート（以下、化合物(V)と称することがある。下記構造式参照）が好ましく用いられる。結晶形はいずれのものをを用いてもよいが、化合物(V)の場合には、特にEP公開0459136号公報の実験例1に記載された安定なC型結晶が望ましい。

【化16】



(注：本品の分解は主に熱分解とされている。)

抗AII作用を有する式(I)の化合物の中でも、該化合物が結晶性であって、かつ融点が100~200℃、とりわけ130~180℃であるものが安定性の面で好都合に用いられる。

【0012】本発明に用いる低融点油脂状物質としては、油脂状を呈し、通常その融点が20~90℃程度のもの、好ましくは20~60℃のものが用いられるが、有効成分に対して悪影響を及ぼさないものであればい

なるものでもよい。本発明の経口用医薬組成物を製造するにあたって、低融点油脂状物質は高融点油脂状物質と比べて有効成分と均一に配合可能なものであり、その結果、有効成分の分解などが抑えられたより安定な経口用医薬組成物を得ることができる。また、低融点油脂状物質としては、水に可溶性であっても不溶性であってもよい。ここで、水に可溶性の低融点油脂状物質の例としては、後述のアルキレンオキサイドの重合体が挙げられ

る。本発明に用いる低融点油脂状物質としては、たとえば炭化水素、高級脂肪酸、高級アルコール、多価アルコールの脂肪酸エステル、多価アルコールの高級アルコールエーテル、アルキレンオキサイドの重合体もしくは共重合体などがあげられるが、なかでも多価アルコールの脂肪酸エステル、多価アルコールの高級アルコールエーテル、アルキレンオキサイドの重合体もしくは共重合体、とりわけアルキレンオキサイドの重合体が好ましく用いられる。炭化水素としては、たとえば $n$ -ヘプタデカン、 $n$ -オクタデカン、 $n$ -ノナデカン、 $n$ -エイコサン、 $n$ -ヘンエイコサン、 $n$ -ドコサン、 $n$ -トリコサン、 $n$ -テトラコサン、 $n$ -ペンタコサン、 $n$ -トリアコンタン、 $n$ -ペンタトリアコンタン、 $n$ -テトラコンタン、 $n$ -ペンタコンタン等の炭素数17~50の $n$ -アルカンおよびこれらの混合物(ペトロレイタム、パラフィンワックス、マイクロクリスタリンワックス等)などがあげられる。高級脂肪酸としては、たとえばカプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸、およびそれらの混合物、天然油脂から採取される高級脂肪酸などがあげられる。

【0013】高級アルコールとしては、たとえばラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、アラキルアルコールおよびそれらの混合物、天然油から採取される高級アルコールなどがあげられる。多価アルコールの脂肪酸エステルとしては分子内に2個以上の水酸基を有するアルコール(たとえばエチレングリコール、プロピレングリコールなどのアルキレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールあるいはこれらの共重合体などのポリアルキレングリコール、ソルビトール、蔗糖、フライノースなどの糖類、1,5-ソルビタン、1,4-ソルビトール、3,6-ソルビタンなどのソルビトールの分子内脱水化合物、グリセリン、ジエタノールアミン、ペンタエリスリトールなど)と脂肪酸(たとえば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、ヘプタデシル酸、ステアリン酸、ノナデカン酸、ウンデシレン酸、オレイン酸、エライジン酸、ソルビン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、ステアロール酸など)とのエステル、具体的にはたとえばソルビタンモノステアレート、ソルビタントリステアレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタンモノパルミテートなど分子量400~900のソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタントリパルミテートなど分子量1000~1500のポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビトールヘキサステアレート、ポリオキシエチレンソルビトールトリ

ステアレート、ポリオキシエチレンソルビトールテトラステアレートなどのポリオキシアルキレンソルビトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビトール密ロウ誘導体などのポリオキシアルキレンソルビトール密ロウ誘導体、ポリオキシエチレンラノリン誘導体などのポリオキシアルキレンラノリン誘導体、プロピレングリコールモノパルミテート、プロピレングリコールモノステアレート、プロピレングリコールジステアレート、プロピレングリコールジパルミテート、プロピレングリコールジステアレートなど分子量200~700のプロピレングリコール脂肪酸エステル、エチレングリコールモノラウレート、エチレングリコールパルミテート、エチレングリコールマーガレート、エチレングリコールステアレート、エチレングリコールジラウレート、エチレングリコールジミリステート、エチレングリコールジパルミテート、エチレングリコールジマーガレートなど分子量500~1200のエチレングリコール脂肪酸エステルなどのアルキレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体など分子量3500~4000のポリオキシアルキレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレンオレエート、ポリオキシエチレンパルミテート、ポリオキシエチレンリノレートなど分子量1900~2200のポリオキシアルキレン脂肪酸エステル、グリセリンモノアセテート、グリセリンモノプロピオネート、グリセリンモノステアレート、グリセリンモノオレエート、グリセリンモノパルミテート、グリセリンモノリノレートなど分子量300~600のグリセリンモノ脂肪酸エステル、蔗糖モノラウレート、蔗糖モノミリステート、蔗糖モノパルミテート、蔗糖モノステアレート、蔗糖トリミリステート、蔗糖トリパルミテート、蔗糖トリステアレートなど分子量400~1300の蔗糖脂肪酸エステルなどがあげられる。

【0014】多価アルコールの高級アルコールエーテルとしては、多価アルコール(上記多価アルコールの脂肪酸エステル、アルコール成分としてあげたもの)と高級脂肪酸アルコール(たとえばセチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、オクチルアルコール、デシルアルコール)とのエーテル、具体的にはたとえばポリオキシエチレンラウリルアルコールエーテル、ポリオキシエチレンセチルアルコールエーテル、ポリオキシエチレンステアリルアルコールエーテル、ポリオキシエチレンオレイルアルコールエーテル、ポリオキシエチレンオクチルアルコールエーテル、ポリオキシエチレンデシルアルコールエーテルなどのポリオキシエチレン高級アルコールエーテル、ポリオキシプロピレンポリオキシエチレンセチルアルコールエーテル、ポリオキシプロピレンポリオキシエチレンステアリルアルコールエーテル、ポリオキシプロピレンポリオキシエチレンオレイルアルコールエーテル、ポリオキシプロピレンポリオキシ

エチレンオクチルアルコールエーテル、ポリオキシプロピレンポリオキシエチレンラウリルアルコールエーテルなどのポリオキシプロピレンポリオキシエチレン高級アルコールエーテルなどが繁用される。

【0015】アルキレンオキサイドの重合体としては分子量1,000~10,000のもの(例、ポリエチレングリコール6000)が用いられる。アルキレンオキサイドとしては、たとえばエチレンオキサイド、プロピレンオキサイド、トリメチレンオキサイド、テトラヒドロフラン等(好ましくは、エチレンオキサイド)があげられる。アルキレンオキサイドの共重合体としては、上記アルキレンオキサイドの二種以上のものの共重合体であって分子量1,000~10,000のものが用いられる。これらの低融点油脂状物質は単独で用いてもまたは二種以上を併用してもよい。これらの低融点油脂状物質は固体状または液状で有効成分に添加される。本発明は、成型(造粒、加圧成型など)により製造される固型剤(顆粒剤、錠剤など、好ましくは錠剤)に、より好都合に適用される。

【0016】本発明の固型剤を製造するにあたっては、通常上記したような低融点油脂状物質を有効成分に配合した後成型することにより行なわれる。これらの配合方法としては一般に製剤において用いられる配合方法、たとえば混合、練合、捏和、篩過、攪拌などにより行なわれる。たとえば低融点油脂状物質を直接有効成分に添加して混合(粉末添加)してもよく、また溶媒を加えて混和し、常法により練合、造粒、乾燥することもできる。又低融点油脂状物質を適当な溶媒に溶解した後、有効成分と均一に混和して常法により練合、造粒、乾燥する(液添加)などにより配合することもできる。さらに低融点油脂状物質含有液および有効成分含有液を別々に賦形剤等の粉末にスプレーして配合してもよい。液添加の場合の適当な溶媒としては、たとえば水、ジメチルホルムアミド、アセトン、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、メチレンクロライド、トリクロルエタンなどの有効成分に悪影響を及ぼさない溶媒が用いられる。配合終了後、公知の加圧成型手段を用いることにより有効成分を含有する錠剤を製造することができる。但し、加圧成型とは、加圧下に圧縮して所望する形態となすことであり、最も一般的にはたとえば打錠などをいう。これらの低融点油脂状物質の配合により練合、造粒および加圧成型時の結晶の歪等が少なくなり、更には、成型性が向上して加圧力が少なくて済むことも有利に働いているものと考えられる。また、本願組成物の製造法においては、固型剤に用いられる種々の添加剤を適当な工程で添加することもできる。たとえば、結晶セルロース(例、アビセルPH 101(旭化成製))、カルボキシメチルセルロースカルシウム、コーンスターチ、小麦でんぷん、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、塩化ナトリウムなどの賦形

剤、アラビアゴム、ゼラチン、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース(以下、HPCと略称することがある。)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク、合成ケイ酸アルミニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ホウ酸、酸化マグネシウム、パラフィンなどの滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤などを添加してもよい。なお、化合物(V)のように比重が軽い結晶性物質を有効成分として用いる場合には、HPCなどの結合剤と水とを含有する濃厚な液に、あらかじめ該物質を分散させておくのが望ましい。さらに、本発明の組成物はコーティング錠とすることもできる。

【0017】コーティングは自体公知の方法で行うことができ、コーティング剤としては通常用いられるコーティング剤(例、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)が用いられ、コーティング助剤としては、ポリエチレングリコール6000、ポリソルベート(例、ツィーン80など)、酸化チタン、ベンガラ等の色素などが用いられる。有効成分に低融点油脂状物質を配合して得られる本発明の経口用医薬組成物において、低融点油脂状物質は該組成物中、0.5~15重量%、好ましくは1~10重量%、さらに好ましくは2~5重量%含有され、また、有効成分は該組成物中、0.1~15重量%、好ましくは0.7~9重量%、さらに好ましくは1.5~4重量%含有される。また、本発明の経口用医薬組成物は、崩壊性の面では、水溶液中で30分以内に崩壊するものが好ましい。このようにして、有効成分に低融点油脂状物質を配合して得られる本発明の経口用医薬組成物は、成型による経口的な分解が抑制され、安定な製剤となる。本発明の医薬組成物を哺乳動物(例、ヒト、イヌ、ウサギ、ラットなど)の高血圧症、心臓病、脳卒中、腎疾患などの治療に用いる場合は、錠剤等にして経口的に投与することができる。それらの投与量は、有効成分(抗AII作用を有する式(I)で表される化合物)として1日投与量約1~50mg好ましくは約2~30mgである。

【0018】

【実施例】以下に実施例をあげて本発明をさらに詳しく説明するがこれらは、本発明を限定するものではない。

#### 実施例1

流動層造粒機(パウレック、FD-3S)を用いて下記処方に従い、低融点油脂状物質としてポリエチレングリコール6000を用い、抗AII作用を有する式(I)で表される化合物(有効成分)と混合し、結合液としてヒドロキシプロピルセルロースの水溶液をスプレーして造粒後、乾燥整粒し、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、錠剤機(菊水製作所 Correct 19K)で7.0mmφ、隅角平面の杵を用いて重量130mg、圧力2.0t

$n/cm^2$ で打錠した。錠剤を50℃又は40℃で保存し、  
経日安定性試験を行なった。

\* 【0019】

\* 【表1】処 方

原 料 名	本発明	対 照
	A	B
化合物 (V)	1.0mg	1.0mg
乳 糖	93.0	99.0
コーンスターチ	20.0	20.0
ポリエチレングリコール6000	6.0	—
ヒドロキシプロピルセルロース (水)	4.0 (0.135ml)	4.0 (0.135ml)
小 計	124.0mg	124.0mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.6	5.6
ステアリン酸マグネシウム	0.4	0.4
計	130.0mg	130.0mg

【表2】経日安定性試験結果

項 目	本発明	対 照
	A	B
試験開始時 (以下イニシャルとする)	(100)	(100)
50℃ 4週間保存後の残存率	99.3	89.7
40℃ 8週間保存後の残存率	99.8	94.8

安定性試験はそれぞれの期間保存後、化合物 (V) の含量を液体クロマトグラフィーで測定してその残存率を百分率で示した。なお、対照として安定化剤（低融点油脂状物質）を何も添加しない製剤 (B) を用い、低融点油脂状物質としてポリエチレングリコール6000を添加した製剤 (A) と比較して試験した。試験結果から明らか

【0020】実施例2

流動層造粒機(グラッド WSG-15)を用いて、他は

実施例1と同様の処方により、低融点油脂状物質としてのポリエチレングリコール6000を水に溶解した液に化合物 (V) を分散させ、乳糖とコーンスターチからなる粉末にスプレーし、更にヒドロキシプロピルセルロースの水溶液をスプレーし、造粒、乾燥、整粒し、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、錠剤機で7.0mmφ、隅角平面の杵を用いて重量130mg、圧力2.0ton/cm<sup>2</sup>で打錠した。

【表3】経日安定性試験結果

項 目	本発明	対 照
	A	B
イニシャル	(100)	(100)
50℃ 1週間保存後の残存率	99.0	89.0
40℃ 4週間保存後の残存率	99.8	91.1

試験結果から、本発明組成物では、対照に比べて化合物（V）が極めて安定であることがわかる。

#### 【0021】実施例3

流動層造粒機（パウレック FD-5S）を用いて、他は実施例1と同様の処方により、低融点油脂状物質としてのポリエチレングリコール6000を水に溶解した液を乳糖とコーンスターチからなる粉末にスプレーし、更に化合物（V）をヒドロキシプロピルセルロース水溶液に分散した液をスプレーし、造粒後、乾燥、整粒し、力\*20

\*ルボキシメチルセルロースカルシウムおよびステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、錠剤機（菊水製作所、Correct 19K）で7.0mmφ、普通面の杵を用いて重量130mg、圧力2.0ton/cm<sup>2</sup>で打錠した。さらに、下記水系コーティング錠処方により、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いて水系コーティング（5mg）をアクセラクター24（マネスティー社、英国）で行った。

#### 【表4】処 方

原 料 名	1錠当たり
素 錠	130.0mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.50mg
ポリエチレングリコール6000	0.75mg
酸化チタン	0.75mg
(水)	(0.05ml)
計	135.00mg

【表5】経日安定性試験結果

項 目	本発明	対 照
	A	B
イニシャル	(100)	(100)
50℃ 4週間保存後の残存率	99.4	88.4
40℃ 8週間保存後の残存率	100.0	90.2

試験結果から、本発明組成物では、対照に比べて化合物（V）が極めて安定であることがわかる。

#### 【0022】実施例4

撈拌造粒機（パウレック、バーチカルグラニューレーターV G10）を用いて低融点油脂状物質としてのポリエチレングリコール6000とHPCを水に溶解した液に、化合物（V）を分散させ、この液を乳糖とコーンスターチ

からなる粉末に添加して練合、乾燥、整粒しカルボキシメチルセルロースカルシウムおよびステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、錠剤機で7.0mmφ、隅角平面の杵を用いて重量130mg、圧力2.0ton/cm<sup>2</sup>で打錠した。

#### 【表6】処 方

原 料 名	本発明	対 照
	A	B
化合物 (V)	10.0mg	10.0mg
乳 糖	84.0	90.0
コーンスターチ	20.0	20.0
ポリエチレングリコール6000	6.0	—
ヒドロキシプロピルセルロース (水)	4.0 (0.024ml)	4.0 (0.024ml)
小 計	124.0mg	124.0mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.6	5.6
ステアリン酸マグネシウム	0.4	0.4
計	130.0mg	130.0mg

【表7】経日安定性試験結果

20

項 目	本発明	対 照
	A	B
イニシャル	(100)	(100)
50℃ 4週間保存後の残存率	99.1	87.2
40℃ 8週間保存後の残存率	99.5	89.7

試験結果から、本発明組成物では、対照に比べて化合物 (V) が極めて安定であることがわかる。

## 【0023】実施例5

実施例1と同様にして、低融点油脂状物質の種類、量を

下記【表8】の処方として錠剤を製造した。これらの錠剤につき実施例1と同様にして経日安定性試験も行なった。結果を【表9】に示した。

## 【表8】



原料名	本 発 明				対 照
	A	B	C	D	E
化合物V	1.0mg	1.0mg	1.0mg	1.0mg	1.0mg
乳 糖	98.0	89.0	93.0	93.0	99.0
コーンスターチ	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
ステアリール アルコール	1.0	10.0	—	—	—
ショ糖脂肪酸 エステル	—	—	6.0	—	—
ソルビタン脂肪 酸エステル	—	—	—	6.0	—
ヒドロキシプロピ ルセルロース	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
(水)	(0.135ml)	(0.135)	(0.135)	(0.135)	(0.135)
小 計	124.0mg	124.0	124.0	124.0	124.0
カルボキシメチ ルセルロースカ ルシウム	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6
ステアリン酸 マグネシウム	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
計	130.0mg	130.0	130.0	130.0	130.0

【表9】

## 経日安定性試験結果

項 目	本 発 明				対 照
	A	B	C	D	E
イニシャル	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)
50℃ 4週間保存後の残存率	99.0	99.4	98.9	99.1	89.7
40℃ 4週間保存後の残存率	99.2	100.0	99.3	99.6	94.8

上記の試験結果から低融点油脂状物質を配合した本発明組成物は化合物(V)の含量安定性がすぐれていることがわかる。

【0024】実施例6  
処方例

実施例1と同様にして、有効成分および低融点油脂状物質の種類、量を下記【表10】の処方として錠剤を製造できる。

【表10】

## 処 方

原 料 名	本 発 明			
	A	B	C	D
2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5- -イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベン ズイミダゾール-7-カルボン酸	1.0	—	—	—
2-ブチル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5- -イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズ イミダゾール-7-カルボン酸	—	1.0	—	—
1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオ キシ)エチル 2-ブチル-1-[[2'-(1H-テ トラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル] メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキ シラート	—	—	1.0	—
ビバロイルオキシメチル 2-ブチル-1- [[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェ ニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾー ル-7-カルボキシラート	—	—	—	1.0
乳 糖	93.0	93.0	93.0	93.0
コーンスターチ	20.0	20.0	20.0	20.0
ポリエチレングリコール6000	6.0	6.0	6.0	6.0
ヒドロキシプロピルセルロース	4.0	4.0	4.0	4.0
(水)	(0.135ml)	(0.135ml)	(0.135ml)	(0.135ml)
小 計	124.0mg	124.0mg	124.0mg	124.0mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.6	5.6	5.6	5.6
ステアリン酸マグネシウム	0.4	0.4	0.4	0.4
計	130.0mg	130.0mg	130.0mg	130.0mg

【0025】

【発明の効果】本発明によれば、抗AII作用を有し、式  
(I)で表される化合物を有効成分とし、これに低融点  
油脂状物質を配合することにより、有効成分の分解等が

抑えられ、日を経ても尚有効成分の高い含量が維持でき  
るという効果を奏する安定な経口用医薬組成物を得ること  
ができる。

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成9年(1997)6月3日

【公開番号】特開平5-194218

【公開日】平成5年(1993)8月3日

【年通号数】公開特許公報5-1943

【出願番号】特願平4-303988

【国際特許分類第6版】

A61K 31/415 ABU

9/20

47/46

【F I】

A61K 31/415 ABU 9454-4C

9/20 B 7329-4C

47/46 J 7433-4C

【手続補正書】

【提出日】平成8年9月19日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

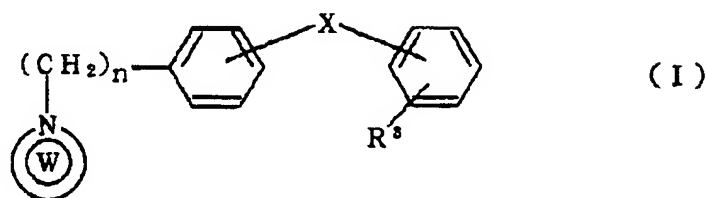
【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項1】抗AII作用を有する式(I)

【化1】

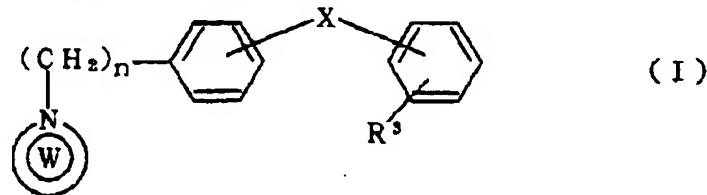


(式中、環Wは置換されていてもよい含窒素複素環残基を示し、R<sup>3</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じ得る基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示す)で表される

化合物および低融点油脂状物質を配合してなる経口用医薬組成物。

【請求項2】①抗AII作用を有しかつ結晶性の式(I)

【化2】

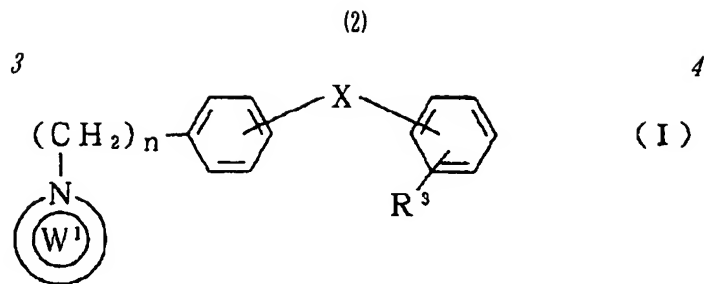


(式中、環Wは置換されていてもよい含窒素複素環残基を示し、R<sup>3</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じ得る基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示す)で表される化合物；および②0.005~0.15重量部/組成物

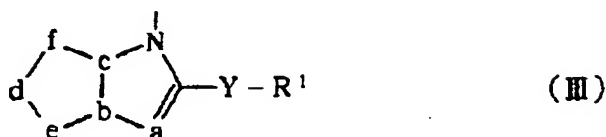
1重量部のアルキレンオキサイドの重合体を含有する経口用固形医薬組成物。

【請求項3】①抗AII作用を有し、式(I)

【化3】



(式中、環W<sup>1</sup>は式 (I I I)  
【化4】

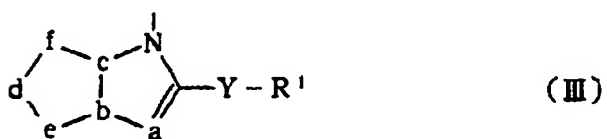


(式中、aおよびeは互いに独立して1または2個の炭素またはヘテロ原子を示し、dおよびfは互いに独立して1個の炭素またはヘテロ原子を示し、bおよびcは互いに独立して1個の炭素または窒素原子を示し、R<sup>1</sup>は水素または置換されていてもよい炭化水素残基を示し、Yは結合手、-O-、-S(O)<sub>m</sub>- (mは0、1または2を示す) または-N(R<sup>4</sup>)- (R<sup>4</sup>は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す) を示す) で表される含窒素複素環残基を示し、該含窒素複素環残基は、式-Y-R<sup>1</sup>で表される置換基以外に、それぞれアルキルまたはアシルで保護されていてもよい(1) エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル、(2) テトラゾリル、(3) トリフルオロメタンスルホン酸アミド、(4) リン酸基および(5) スルホン酸基から選ばれた置換基R<sup>2</sup>を有していてもよく、R<sup>3</sup>はN、SおよびOから選ばれた1種またはそれ以上を含有する5ないし7員の単環性複素環残基またはそれに変じ得る基を示し；Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示す) で表される化合物；および②炭化水素、高級脂肪酸、高級アルコール、多価アルコールの脂肪酸エステル、多価アルコールの高級アルコールエーテルおよびアルキレンオキサイドの重合体または共重合体から選ばれた低融点油脂状物質を含有する経口用医薬組成物。

【請求項4】式(I)で表される化合物が結晶性であって、その融点が100~200℃である請求項1記載の組成物。

【請求項5】式(I)で表される化合物における環Wが式(I I I)

【化5】



(式中、aおよびeは互いに独立して1または2個の炭素またはヘテロ原子を示し、dおよびfは互いに独立して1個の炭素またはヘテロ原子を示し、bおよびcは互いに独立して1個の炭素または窒素原子を示し、R<sup>1</sup>は水素または置換されていてもよい炭化水素残基を示し、Yは結合手、-O-、-S(O)<sub>m</sub>- (mは0、1または2を示す) または-N(R<sup>4</sup>)- (R<sup>4</sup>は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す) を示す) で表される含窒素複素環残基を示し、該含窒素複素環残基は、式-Y-R<sup>1</sup>で表される置換基以外に、陰イオンを形成しうる基およびそれに変じ得る基から選ばれた置換基R<sup>2</sup>を有していてもよい請求項1記載の組成物。

【請求項6】R<sup>2</sup>がそれぞれアルキルまたはアシルで保護されていてもよい(1) エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル、(2) テトラゾリル、(3) トリフルオロメタンスルホン酸アミド、(4) リン酸基または(5) スルホン酸基である請求項5記載の組成物。

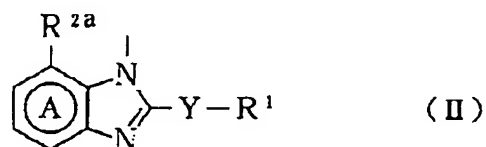
【請求項7】R<sup>3</sup>がN、SおよびOから選ばれた1種またはそれ以上を含有する5ないし7員の単環性複素環残基またはそれに変じ得る基である請求項1記載の組成物。

【請求項8】式(I)で表される化合物における環Wがベンズイミダゾール環である請求項1記載の組成物。

【請求項9】式(I)で表される化合物における環Wがベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその誘導体である請求項1記載の組成物。

【請求項10】式(I)で表される化合物における環Wが式(I I)

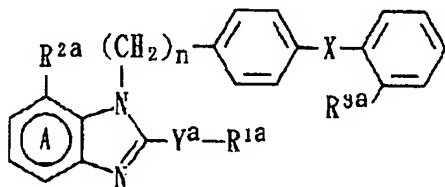
【化6】



(式中、環AはR<sup>2a</sup>で表される基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R<sup>1</sup>は水素または置換されていてもよい炭化水素残基を示し、R<sup>2a</sup>はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、Yは結合手、-O-、-S(O)<sub>m</sub>- (mは0、1または2を示す) または-N(R<sup>4</sup>)- (R<sup>4</sup>は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す) を示す) で表されるベンズイミダゾール環である請求項1記載の組成物。

【請求項 1 1】 $R^{2a}$ が式 $-CO-D$ 〔式中、 $D$ は水酸基またはアルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級 ( $C_{2-6}$ ) アルカノイルオキシ、1-低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシカルボニルオキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシあるいは低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシで置換されている低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシを示す〕で表わされる基である請求項 1 0 記載の組成物。

【請求項 1 2】式 (I) で表される化合物が式〔化 7〕



〔式中、環Aは $R^{2a}$ で表わされる基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $R^{1a}$ は水酸基、アミノ、ハロゲンあるいは低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシで置換されている低級 ( $C_{1-5}$ ) アルキル基を示し、 $R^{2a}$ はエステル化されている低級カルボキシル基を示し、 $Y^a$ は結合手、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$  ( $m$ は0、1または2を示す) または $-N(R^{4a})-$  ( $R^{4a}$ は水素または低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基を示す) を示し、 $R^{3a}$ がそれぞれ低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルまたはアシルで保護されている低級カルボキシルまたは(2) テトラゾリルを示し、 $X$ はフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、 $n$ は1または2を示す) で表される化合物である請求項 1 0 記載の組成物。

【請求項 1 3】 $R^3$ が単環状の置換されている低級複素環残基である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 1 4】 $R^3$ がテトラゾリルである請求項 1 3 記載の組成物。

【請求項 1 5】 $R^3$ がプロトドナーとしての $-NH-$ 基または $-OH$ 基とプロトンアクセプターとしてのカルボニル基、チオカルボニル基またはスルフィニル基とを有する基である請求項 1 3 記載の組成物。

【請求項 1 6】 $R^3$ がオキサジアゾリルまたはチアジアゾリル基である請求項 1 5 記載の組成物。

【請求項 1 7】 $R^{2a}$ が式 $-CO-D$ 〔式中、 $D$ は (i) 水酸基または (ii) アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級 ( $C_{2-6}$ ) アルカノイルオキシ、1-低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシカルボニルオキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシあるいは低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシで置換されている低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシを示す〕で表わされる基である請求項 1 2 記載の組成物。

【請求項 1 8】環Aが $R^{2a}$ で表わされる基以外に置換基を有していないベンゼン環である請求項 1 2 記載の組成

物。

【請求項 1 9】 $X$ が結合手である請求項 1 2 記載の組成物。

【請求項 2 0】 $n$ が1である請求項 1 2 記載の組成物。

【請求項 2 1】 $R^1$ が低級 ( $C_{2-3}$ ) アルキルである請求項 1 2 記載の組成物。

【請求項 2 2】 $Y^a$ が結合手、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^{4a})-$  ( $R^{4a}$ は水素または低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルを示す) である請求項 1 2 記載の組成物。

10 【請求項 2 3】式 (I) で表される化合物が(±)-1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートである請求項 1 記載の組成物。

【請求項 2 4】式 (I) で表される化合物が2-ブチル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項 1 記載の組成物。

20 【請求項 2 5】低融点油脂状物質の融点が20~90℃である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 2 6】低融点油脂状物質が炭化水素、高級脂肪酸、高級アルコール、多価アルコールの脂肪酸エステル、多価アルコールの高級アルコールエーテルまたはアルキレンオキサイドの重合体もしくは共重合体から選択された1種または2種以上である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 2 7】低融点油脂状物質がアルキレンオキサイドの重合体である請求項 1 記載の組成物。

30 【請求項 2 8】アルキレンオキサイドがエチレンオキサイドである請求項 2 7 記載の組成物。

【請求項 2 9】アルキレンオキサイドの重合体の分子量が1000ないし10000である請求項 2 7 記載の組成物。

【請求項 3 0】低融点油脂状物質を0.5ないし15重量%含有する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3 1】低融点油脂状物質を10重量%以下含有する請求項 1 記載の組成物。

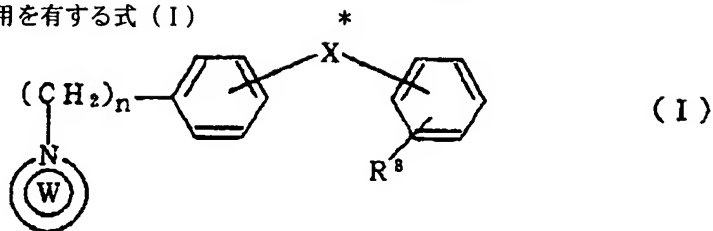
40 【請求項 3 2】式 (I) で表される化合物が(±)-1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートであり、低融点油脂状物質がアルキレンオキサイドの重合体である請求項 1 記載の組成物。

50 【請求項 3 3】(±)-1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートおよびポリエチレングリコールを含有する錠

7  
剤である請求項1記載の組成物。

\*【化8】

【請求項34】抗AII作用を有する式(I)



(式中、環Wは置換されていてもよい含窒素複素環残基を示し、 $R^3$ は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じ得る基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示す)で表される

化合物に低融点油脂状物質を配合した後成型することを  
10 特徴とする経口用医薬組成物の製造法。

【請求項35】成型が加圧成型である請求項34記載の製造法。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☒ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**